

Title

Solutions for preserving organs for transplantation

Inventor Name

Zheng, Junhua; Min, Zhilian

Patent Assignee

Changzheng Hospital, Peop. Rep. China

Publication Source

Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 7 pp.

Identifier-CODEN

CNXXEV

Patent Information

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. |
|------------|-------|----------|-----------------|
| DATE | ----- | ----- | ----- |
| ----- | ----- | ----- | ----- |
| CN 1176738 | A | 19980325 | CN 1997-106600 |
| 19970910 | | | |
| CN 1057192 | B | 20001011 | |

Priority Application Information

| | |
|----------------|----------|
| CN 1997-106600 | 19970910 |
|----------------|----------|

Abstract

Solns. for preserving organs for transplantation comprise lactobionic acid 99-101, KH₂PO₄ 24-26, MgSO₄ 4-6, adenosine 4-6, reduced glutathione 2-4, allopurinol 0.5-1.5, sugar 50-70 mmol, dexamethasone 8, verapamil 20, dextran-40 40,000-60,000 g, 5N NaOH 4-6, 5N KOH 19-21 mL and water to 1 L. The solns. are prepd. by dissolving lactobionic acid in water, adding NaOH and KOH, stirring for 5-10 min, adding successively adenosine, allopurinol, KH₂PO₄, MgSO₄, sugar, glutathione, verapamil, dexamethasone and 10% dextran-40 soln. under stirring, adjusting to pH 7.45 and adding water to 1,000 mL.

International Patent Classification**International Patent Classification, Main**

A01N001-02

Document Type

Patent

Language

Chinese

Accession Number

2000:246644 CAPLUS

Document Number

132:242003

International Patent Classification**International Patent Classification, Main**

A01N001-02

IPC Initial Classification

A01N0001-02 [ICM,6]

IPC Reclassification

A01N0001-02 [I,C*]; A01N0001-02 [I,A]

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A01N 1/02

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97106600.0

[45]授权公告日 2000 年 10 月 11 日

[11]授权公告号 CN 1057192C

[22]申请日 1997.9.10 [24]颁证日 2000.9.23

[21]申请号 97106600.0

[73]专利权人 上海长征医院

地址 200003 上海市凤阳路 415 号

[72]发明人 郑军华 闵志廉

[56]参考文献

GB2270614A 1994. 3.23 A01N1/02

JP55076814A 1980. 6.10 A01N1/02

US4920044A 1990. 4.24 A01N1/02

WO8701940A 1987. 4. 9 A01N1/02

WO9304578A 1993. 3.18 A01N1/02

审查员 杨 明

[74]专利代理机构 中国人民解放军第二军医大学专利事
务所

代理人 丁振英

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一种配制多器官保存液的方法

[57]摘要

本发明提供了一种配制改良的多器官保存液的方法及其制品。其特征是加入了 低分子右旋糖酐—40、蔗糖和钙离子拮抗剂,去掉了原来某些添加成分,并 将 pH 值调至偏碱性。本发明方法易于掌握。用本发明方法配制和生产的多器 官保存液,进一步降低了成本,增加了保存效果,方便了储存、运输及使用,可满足日益发展的器官移植界的需要。经过动物器官的低温保存实验和试用于 部分人体器官的低温保存和临床移植的成功,证实本发明制品为一种更为有效 的多器官保存液。

ISSN 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1、一种配制多器官保存液的方法，在严格的无菌条件下配制，并采用无菌滤过法消毒，按1000ml量配制过程的具体步骤如下：

在室温为20~30℃下，在1升的容器内依次加入：400ml的蒸馏水；加入35.83g乳糖醛酸，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入20ml 5N氢氧化钾，并搅拌5分钟；加入5.0ml 5N氢氧化钠，并搅拌5分钟；加入腺苷1.34g，搅拌直至液体颜色为清晰；加入0.136g别嘌呤醇，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入3.4g磷酸二氢钾，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入0.60g硫酸镁，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入20.538g蔗糖，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入0.92g谷胱甘肽还原型，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入20mg的异博定，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入8mg地塞米松，搅拌直至液体颜色变为清晰；加入右旋糖酐—40 500ml(10%)，加温溶化；以5N的氢氧化钠作为调节剂，将pH调整至7.45±0.10；加入蒸馏水至1000ml，并搅拌5分钟；其特征在于其组成按每立升计算含量范围为：

| | |
|---------|-------------|
| 乳糖醛酸 | 99—101mmol |
| 磷酸二氢钾 | 24—26mmol |
| 硫酸镁 | 4—6mmol |
| 腺苷 | 4—6mmol |
| 谷胱甘肽还原型 | 2—4mmol |
| 地塞米松 | 8mg |
| 别嘌呤醇 | 0.5—1.5mmol |
| 5N氢氧化钠 | 4—6ml |
| 5N氢氧化钾 | 19—21ml |
| 蔗糖 | 50—70mmol |
| 右旋糖酐—40 | 40—60g |
| 异博定 | 20mg |

说明书

一种配制多器官保存液的方法

本发明涉及医学领域人体、动物体或其局部的保存技术，是一种配制新的多器官保存液的方法及其制品。

中华器官移植学会主任委员夏穗生教授1994年10月在《中华器官移植杂志》第15卷第4期《期望我国肾移植获得更大进展的若干建议》述评中指出：“UW液(由美国威斯康星大学，University of Wisconsin, Belzer教授等在1987年研制成功的一种多器官保存液，是迄今为止国际上最为成功的多器官保存液，在器官移植史上具有划时代意义，简称UW液)的创制成功，明显地延长供体器官冷保存时间(供肾可达72小时)，使保存液进入了一个新的时期，国际上已广泛应用，国内也有个别单位已开始应用UW液于肝移植，期望我国不仅只是引进，而是利用其保存原则，研制出我国自制的多种改良的UW类型溶液来，以敷应用。”由于缺乏类似于UW液或优于UW液这样的长效多器官保存液，从某种意义上来说，限制和障碍了除肾脏移植以外的其它大器官移植工作的发展，因此研制一种新的多器官保存液具有重大的意义。

本发明的目的在于提供一种配制新的更为有效的多器官保存液的方法及其制品，进一步降低了成本，增加保存效果，方便储存、运输及使用，可满足日益发展的器官移植界的需要。

本发明的目的是这样来实现的，首先在全面细致地分析了UW液配方的基础上，并结合器官保存领域的新进展，加以改良的。配制过程为在蒸馏水中，按严格定量和条件顺序加入乳糖醛酸、氢氧化钾、氢氧化钠、腺苷、别嘌呤醇、磷酸二氢钾、硫酸镁、蔗糖、还原型谷胱甘肽、异博定、地塞米松、右旋糖酐-40，再进行pH值和容量调整。变更的地方有5点：1. 用低分子右旋糖酐-40(分子量为40,000)替代羟乙基淀粉(杜邦公司特殊产品)，以进一步降低成本，增加保存效果，尤其在微循环方面；2. 用蔗糖替代木棉糖；3. 去掉UW液中添加成分，如胰岛素、肝素、青霉素、Batricn(磺胺增效剂)；4. 添加钙离子拮抗剂-异博定；5. 将pH值进一步调整为偏硷性(7.45±0.10)。

本发明有如下优点和积极的效果：本发明所提供的一种配制新的更为有效的多器官保存液的方法易于掌握，普通技术人员可按本方法提供的配方和步骤进行该多器官保存液的配制与生产。用本方法配制和生产的多器官保存液是一种新的更为有效的多器官保存液。其特点是：降低了成本，增加了保存效果，方便了储存、运输及使用，可满足日益发展的器官移植界的需要。经对动物器官(肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰腺、小肠等)的低温保存实验和试用于部分人体器官的低温保存和临床移植的成功，证实本发明的一种新的更为有效的多器官保存液，对肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰腺、小肠等的低温保

存效果基本类同于国外的UW液，且部分结果优于UW液，大约能保存肾72小时，肝脏30小时，心脏18—24小时，胰腺48小时等。其用法是：可用单纯低温灌注方法或持续低温机器灌注方法保存各器官。

下面进一步阐述本发明的具体配方与实施步骤。

本发明人推荐下列配方，其组成含量(/L)范围分别为：

| | |
|---|-------------|
| 1、乳糖醛酸(Lactobionate Acid) | 99~101mmol |
| 2、磷酸二氢钾(KH ₂ PO ₄) | 24~26mmol |
| 3、硫酸镁(MgSO ₄) | 4~6mmol |
| 4、腺苷(Adenosine) | 4~6mmol |
| 5、谷胱甘肽还原型(Glutathione) | 2~4mmol |
| 6、地塞米松(Dexamethasone) | 8mg |
| 7、别嘌呤醇(Allopurinol) | 0.5~1.5mmol |
| 8、氢氧化钠5N(NaOH 50mmol/L) | 4~6ml |
| 9、氢氧化钾5N(KOH 5mmol/L) | 19~21ml |
| 10、蔗糖(Sucrose) | 50~70mmol |
| 11、右旋糖酐—40(Dextran—40) | 40—60g |
| 12、异博定(Isoptin) | 20mg |

pH: 7.45±0.10: Permeate pressure: 310±10mOsm/L

(渗透压: 310±10mOsm/L)

具体步骤如下：

下面按1000ml量列出配制过程：

1. 蒸馏水：在1升的容器内先加入400ml的蒸馏水。一般在室温为20—24℃。
2. 乳糖醛酸：加入35.83g乳糖醛酸，搅拌直至液体颜色变为清晰。
3. 氢氧化钾：加入20 ml 5N氢氧化钾，并搅拌5分钟。
4. 氢氧化钠：加入5.0 ml 5N氢氧化钠，并搅拌5分钟。
5. 腺苷：加入腺苷1.34g，搅拌直至液体颜色变为清晰。
6. 别嘌呤醇：加入0.136g别嘌呤醇，搅拌直至液体颜色变为清晰。
7. 磷酸二氢钾：加入3.4g磷酸二氢钾，搅拌直至液体颜色变为清晰。
8. 硫酸镁：加入0.60g硫酸镁，搅拌直至液体颜色变为清晰。
9. 蔗糖：加入20.538g蔗糖，搅拌直至液体颜色变为清晰。
10. 谷胱甘肽：加入0.92g谷胱甘肽，搅拌直至液体颜色变为清晰。
11. 异博定：加入20ml的异博定，搅拌直至液体颜色变为清晰。

12. 地塞米松：加入8mg地塞米松，搅拌直至液体颜色变为清晰。
13. 右旋糖酐—40：加入右旋糖酐—40 500ml(10%)，加温溶化。
14. pH值的调节：以5N的氢氧化钠作为调节剂，将pH调整至 7.45 ± 0.10 。
15. 容量调整：加入蒸馏水至1000ml。并搅拌5分钟。

上述配制过程均在严格无菌条件下配制。

本多器官保存液采用无菌过滤消毒。

本多器官保存液需在0—4℃温度下储存。

本多器官保存液在0—4℃有效期为2—3月。

配制本多器官保存液的化学试剂来源：

1、乳糖醛酸(Lactobionate Acid)

Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, #15.351-6.97%

FW: 358.30 mP 113—118℃

$[\alpha]_{D20}^{+25^{\circ}}$ (C=10, H₂, 24hrs)

Beil. 31, 415, Merck Index 11, 5219

NMR 2(1), 460B FT-IR 1(1), 525D, Disp.A

2、腺苷(Adenosine)

Sigma A 9251

$C_{10}H_{13}N_5O_4$

FW: 267.2

3、谷胱甘肽还原型(Glutathione, Reduced from)

Sigma G 4251

$C_{10}H_{17}N_3O_6S$

FW: 307.3

4、别嘌呤醇(Allopurinol) 0.5-1.5mmol

Sigma A 8003

4-Hydroxypyrazolo[3, 4-d]-pyrimidine; HPP

$C_5H_4N_4O$

FW: 136.1

5、异博定(Isoptin)

Verapamil hydrochloride

composition:

2 ml of injection solution contain 5 mg of verapamil hydrochloride

Knoll AG.D6700 Ludwigshafen. Germany

6、蔗糖(Sucrose)

上海试剂一厂

$C_{12}H_{22}O_{11}$

FW: 342.30

比旋光度 $[\alpha]_{20/D} +66.40 \sim +66.60$

7、右旋糖酐—40，又称葡聚糖(Dextran—40)

上海化学试剂站分装厂

FW: 40,000

8、氢氧化钠(Sodium Hydroxide)

NaOH

上海试剂四厂监制

FW: 40.00

NaOH含量，不少于96.0%

Na_2CO_3 含量，不大于1.5%

9、磷酸二氢钾(Potassium Phosphate Monobasic)

上海化学试剂总厂所属上海试剂二厂

KH_2PO_4

FW: 136.09

10、氢氧化钾(Potassium Hydroxide)

上海振兴试剂厂

KOH

FW: 56.10

11、硫酸镁(Magnesium Sulfate)

$MgSO_4$

FW: 120.38

12、地塞米松

上海第九制药厂

1ml含5mg